

Universidade do Porto
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Eficácia e segurança do tratamento da infecção congénita por Citomegalovírus com fármacos antivirais

Rita Clarisse Vaz de Jesus Marques

Porto, 2014

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Lectivo 2013/2014

Eficácia e segurança do tratamento da infecção congénita por Citomegalovírus com fármacos antivirais

Rita Clarisse Vaz de Jesus Marques^a

Orientadora: Dra. Ermelinda Ramalho Santos Silva^b

^a Aluno do 6º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluno: 200704772; endereço electrónico: ritaclarissem@hotmail.com

^b Docente eventual ao abrigo do protocolo institucional entre o Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar e o Centro Hospitalar do Porto; Assistente Hospitalar Graduada de Pediatria

Índice

Dedicatória	II
Lista de abreviaturas	III
I. Resumo	1
Palavras- chave:.....	1
I. Abstract	2
Key-words:.....	2
II. Introdução	3
1. Vias de transmissão da infecção	3
2. Manifestações clínicas.....	4
3. Rastreio e Diagnóstico.....	6
4. Seguimento	8
III. Eficácia e segurança do tratamento com fármacos antivirais	11
1. Ganciclovir	11
2. Valganciclovir	12
3. Terapêutica sequencial: Ganciclovir EV, Valganciclovir oral.....	13
4. Foscarnet.....	13
5. Cidofovir e Hexadeciloxipropil-Cidofovir	14
6. Fomivirsen	14
7. Aciclovir	15
8. Valaciclovir	15
9. Maribavir	15
10. Ciclopropavir	15
11. Outros fármacos.....	15
IV. Estratégias preventivas	17
1. Vacina	17
2. Gamaglobulina imune	17
3. Uso de fármacos antivirais na gravidez.....	18
V. Recomendações	19
VI. Conclusão	21
VII. Bibliografia	24
VIII. Anexos	27
1. Resumo dos fármacos antivirais.....	27

Dedicatória

Agradeço à Dra Ermelinda Silva, por ter aceitado ser minha orientadora e pela sua disponibilidade e paciência infinitas.

Aos meus pais e avós, pelo apoio incondicional ao longo destes 6 anos.

Ao André, pela compreensão, paciência e fins-de-semana sem apanhar a luz do sol.

Lista de abreviaturas

CMV – Citomegalovírus

ADN - ácido desoxirribonucleico

EV - Endovenoso

Ig – Imunoglobulina

IG-CMV - gamaglobulina hiperimune anti-CMV

PCR - *Polymerase Chain Reaction*

RMN – Ressonância magnética

SNC – Sistema nervoso central

I. Resumo

A infecção por Citomegalovirus é a infecção congénita mais frequente nos países desenvolvidos, com uma prevalência entre 0,3 e 2,4% dos recém-nascidos, e uma das causas mais frequentes de atraso psicomotor e surdez neurossensorial.

As infecções congénitas podem ocorrer por via transplacentar, como resultado da primoinfecção, da reactivação ou reinfecção das grávidas. A sua expressão clínica no recém-nascido pode variar desde assintomática (em 90% dos casos), a uma síndrome mononucleósica ou de infecção disseminada. Mesmo entre os recém-nascidos assintomáticos 10-15% desenvolverão sequelas a longo prazo, como a surdez neurossensorial, atraso mental e alterações da acuidade visual. O rastreio serológico às grávidas não é recomendado porque não é custo-efectivo, a infecção tem uma elevada prevalência, não há vacina eficaz, e é impossível determinar um prognóstico correcto e individualizado para cada mãe/feto.

Os fármacos disponíveis para o tratamento são o ganciclovir, e o seu pró-fármaco, o valganciclovir. Sobre estes sabe-se apenas que o tratamento com ganciclovir intravenoso durante 6 semanas pode prevenir o desenvolvimento de hipoacusia progressiva e o atingimento do sistema nervoso central nos recém-nascidos sintomáticos, e que o valganciclovir oral pode ser uma excelente alternativa dada a sua biodisponibilidade e níveis plasmáticos sobreponíveis ao ganciclovir intravenoso.

Existe alguma evidência sobre a possibilidade de prevenção da infecção sintomática do recém-nascido através da administração de gamaglobulina hiperimune específica para Citomegalovirus durante a gravidez.

Apesar da significativa prevalência epidemiológica e possíveis graves sequelas para os infectados, não existem ainda esquemas terapêuticos validados. As *guidelines* das Sociedades Científicas e das Autoridades de Saúde são escassas.

Esta dissertação consiste numa revisão bibliográfica e análise crítica das opções de tratamento da infecção congénita a Citomegalovírus com fármacos antivirais, focando os aspectos da sua eficácia e segurança.

Palavras- chave: Citomegalovírus, infecção congénita, ganciclovir, valganciclovir, fármacos antivirais, eficácia e segurança

I. Abstract

Congenital Cytomegalovirus infection is the most common congenital infection in developed countries, with a prevalence between 0,3 and 2,4% of the neonates, and one of the most frequent causes of neurodevelopmental retardation and sensorineural hearing loss.

The congenital infection can occur transplacentally as a result of primoinfection, reactivation or reinfection of the pregnant woman. Its clinical manifestations on the newborn can vary from asymptomatic (in 90% of the cases), to a mononucleosis syndrome or a disseminated infection. Even amongst the asymptomatic neonates 10-15% will develop long term sequelae, such as sensorineural hearing loss, mental retardation and visual impairment. Serologic screening of pregnant women is not recommended because it isn't cost-effective, the infection has high prevalence, there isn't an effective vaccine, and it's impossible to determine a correct and individualized prognosis for each mother/fetus.

The drugs available for treatment are ganciclovir, and it's pro-drug, valganciclovir. About these it's only known that the treatment with ganciclovir intravenous for 6 weeks can prevent development of progressive hipoacusia and central nervous system abnormalities on symptomatic newborns, and that oral valganciclovir can be an excellent alternative due to its comparable bioavailability and plasmatic levels to intravenous ganciclovir.

There is some evidence of the possibility of prevention of symptomatic infection of the neonate through administration of hyperimmune gamaglobulin specific to Cytomegalovirus during pregnancy.

Besides its significant epidemiologic prevalence and the possibility of serious sequelae to the infected, there aren't validated therapeutic schemes yet. The guidelines from Scientific Societies and Health Authorities are scarce.

This thesis consists on a bibliographic review and critical analysis of the treatment options of cytomegalovirus congenital infection with antiviral drugs, focusing its efficacy and safety.

Key-words: Cytomegalovirus, congenital infection, ganciclovir, valganciclovir, antiviral drugs, efficacy and safety.

II. Introdução

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus ubíquo de ácido desoxirribonucleico (DNA) da família *herpesvirus* cuja transmissão requer exposição prolongada ou repetida a fluidos como a saliva, sangue, secreções genitais, urina ou leite materno de indivíduos infectados. O seu nome vem da característica das células infectadas estarem 4 a 8 vezes aumentadas em tamanho – células em olho de coruja¹⁻³².

A infecção pelo vírus é vitalícia, geralmente mantendo-se latente nos monócitos e granulócitos e sem replicação viral detectável. As síndromes de reactivação aparecem quando há infecção por uma nova estirpe do vírus, a imunidade por células T está diminuída (por exemplo após transplantes), em neoplasias linfoides, ou em imunodeficiências adquiridas (como a infecção a HIV)^{1,3,7-9,15,18,20-24,27-29,32-36}.

É a infecção congénita mais frequente nos países desenvolvidos, com uma prevalência entre 0,3 e 2,4% dos recém-nascidos, e é uma das causas mais frequentes de atraso psicomotor e surdez neurosensorial de origem infecciosa^{2-6,8,9,11-20,23-27,30,32-34,36-69}.

O CMV tem uma distribuição mundial, com prevalência aumentada nos países menos desenvolvidos, grupos socioeconómicos mais baixos, e aumenta com a idade e a paridade. A sua transmissão está facilitada em locais de alta densidade populacional, baixa higiene pessoal, e nos contactos sexuais^{1,2,4-10,13,15,17,19,20,23,24,26,29,31,34,48,70}.

Há uma falta de atenção global para este problema, reforçada pela pouca consciencialização dos profissionais de saúde e do público em geral. Para tal contribuem as infecções serem assintomáticas e, assim, não reconhecidas á nascença, as sequelas serem frequentemente tardias no seu início (tornando o diagnóstico retrospectivo um desafio), e a falta de atenção provocada pelo dogma de que os filhos de mães com anticorpos prévios quando infectados são saudáveis. A infecção deve ser prevenida através de educação e alteração de hábitos^{2,4,15,18,26,27,31,33,34,40,70,71}.

1. Vias de transmissão da infecção

A infecção por CMV no recém-nascido pode ser adquirida por via congénita (intra-uterina), perinatal ou pós-natal^{2,5,8,15,17,19,21,31,33,42,44,55,71,72}.

As infecções congénitas ocorrem por via transplacentar de uma de duas formas: primoinfecção materna durante a gestação ou reactivação ou reinfecção de grávida imune. O trimestre de exposição, o estado serológico materno, e a carga viral influenciam a taxa de transmissão materno-fetal^{2,13,14,19,20,32,33,71,73}.

A grande maioria das infecções congénitas ocorre devido a primoinfecção materna durante a gravidez, o que acontece em 1 e 4% das grávidas seronegativas. Neste caso, cerca de 40% dos fetos ficam infectados e, destes, 10% têm sintomas ao

nascimento, 4% falece e cerca de 50% têm sequelas permanentes^{2,5,11,14,15,18,20,23,25-27,29,32,32,34,37-39,45,52,60,70,71}.

A primoinfecção materna é normalmente assintomática mas, em até 30% dos casos, pode aparecer uma febre prolongada (2-6 semanas) acompanhada por um quadro pseudogripal (mal-estar geral, astenia, mialgias, cefaleias) ou tipo mononucleose (esplenomegalia, alteração das provas de função hepática, linfocitose com > 10% de linfócitos atípicos, trombocitopenia, e anticorpos heterófilos positivos). Embora possa acontecer durante toda a gestação, a gravidade é maior no 1º e 2º trimestre, especialmente entre a 12ª e a 24ª semana, altura em que o CMV tem um maior efeito teratogénico, pela perturbação da migração cerebral com risco aumentado de complicações graves. Porém, a probabilidade de transmissão viral é maior no 3º trimestre^{1,3,4,8,11,15,16,18,26,27,32-35,37,38,42,51,70,71}.

Cerca de 60 a 80% das mulheres entre os 20 e os 40 anos são imunes para o CMV. Estima-se que em 10-30% das mulheres imunes existe reactivação ou reinfeção e que, nesta situação, só 1-2% dos fetos se infecta e as sequelas são menos severas. Assim, a imunidade pré-existente é apenas parcialmente protectora contra a infecção, com um risco de transmissão fetal 69% inferior, e titulações mais altas de anticorpos têm menor risco de transmissão para o feto^{5,11,14-16,18,21,25,27,29-33,35,37-39,46,60,62,70-72,74,75}.

A infecção congénita não é contra-indicação para a amamentação. A probabilidade de reinfeção é muito baixa e a transferência de anticorpos no leite materno pode ajudar o recém-nascido a combater a infecção^{37,72}. A infecção denomina-se perinatal quando o CMV é adquirido durante o parto, na passagem pelo canal infectado ou no contacto pós-natal com leite materno infectado ou outras secreções maternas. Cerca de 90% das mulheres CMV seropositivas têm leite com *Polymerase Chain Reaction* (PCR) positivo e, dos lactentes alimentados com leite materno durante mais de um mês, 40 a 60% tornam-se infectados. A grande maioria mantém-se assintomática porque o leite materno fornece anticorpos contra o CMV, mas uma síndrome tipo sépsis com pneumonite intersticial pode ser a forma de apresentação, principalmente em prematuros (< 30 semanas ou < 1000g). Normalmente não está associada a sequelas no longo prazo^{1,4-6,15,20,23,26,33,37,38,42,44,45,48,50,72}.

2. Manifestações clínicas

O CMV pode induzir defeitos congénitos de gravidade variável e causar um amplo espectro de doenças. Os factores determinantes da gravidade da infecção congénita são desconhecidos^{1,9,11-14,16,17,19-21,23-27,29,30,32,36,50-52,56,57,61,62,65,67,70,71,74,75}.

Nos recém-nascidos assintomáticos não existem factores conhecidos preditores de mau prognóstico, sabendo-se apenas que cargas virais baixas (<10³ cópias/10⁵ polimorfonucleados) estão associadas a elevada probabilidade de um desenvolvimento normal (>95%). Porém, 10-15% virão a desenvolver sequelas a longo prazo, como

surdez neurossensorial, atraso mental e alterações da acuidade visual, geralmente durante os primeiros 2 anos de vida^{1,5,11,14-16,18,21,25,27,29-34,37-39,46,51,60,62,70-72,74,75}.

A tríade clássica de infecção por CMV é caracterizada por icterícia (62%), petéquias (58%) e hepatoesplenomegalia (50%). Os achados ecográficos diagnósticos de infecção congénita são oligo ou polihidrâmnios, hidropsia fetal, restrição do crescimento intra-uterino, aumento da ecogenicidade intestinal, microcefalia, dilatação ventricular, atrofia cortical e calcificações intracranianas. A espessura placentária parece estar aumentada e alguns autores atribuem muitos dos achados clínicos no recém-nascido a uma disfunção placentária. Os achados clínicos pós-parto incluem pneumonite, convulsões, anormalidades ósseas, anormalidades da dentição e esmalte hipocalcificado^{2,4-6,13,15,17-19,21,31-34,37,38,44,50,58,60,65,70,71}. Muito característico, embora pouco frequente, é o aparecimento de focos de eritropoiese extramedular a nível subdérmico, condicionando uma erupção papular púrpura com lesões entre 2-10mm de diâmetro distribuídas por toda a superfície corporal – Bebê *Blueberry Muffin*.

O atingimento do sistema nervoso central (SNC) aparece em cerca de 50% das crianças sintomáticas e pode incluir microcefalia, convulsões, hipoacusia neurossensorial, coriorretinite, hipotonia, letargia, hiperproteinorráquia (>120mg/dl) e alterações das provas de imagem, principalmente ventriculomegalia, alterações da migração neural, vasculopatia das artérias talamoestriadas ou calcificações periventriculares^{2,5,6,13,15,17,19,21,31-33,37,38,44,50,58,60,65,70,71}. Analiticamente, podemos encontrar hemólise, trombocitopenia, hiperbilirubinémia conjugada, elevação da alanina aminotransferase, e proteínas elevadas no líquido cefalorraquidiano^{1,13,32}.

A infecção hepática pode ocorrer isoladamente ou fazer parte de um atingimento multiorgânico. O envolvimento hepático é geralmente leve e transitório e inclui icterícia, hepatomegalia e aumento das transaminases. A ascite é rara, mas pode estar associada a calcificações intrahepáticas, fibrose hepática e hipertensão portal. Ocasionalmente pode ocorrer hepatite crónica, cirrose e desfecho letal. A infecção por CMV deve ser considerada no diagnóstico diferencial de hepatite ou de colestase neonata^{42,60}.

Sinais oftalmológicos são observados entre 22 a 58% dos infectados sintomáticos mas são raros nos assintomáticos. As alterações mais frequentes são coriorretinite, atrofia do nervo óptico e alteração visual cortical^{2,19,33,34,44,51,58}.

A determinação da carga viral no líquido amniótico por PCR quantitativa pode ajudar a determinar se a infecção é assintomática ou sintomática. Os fetos assintomáticos têm normalmente cargas virais abaixo de 10³ cópias/ml, enquanto uma carga acima de 10⁵ cópias/ml tem uma alta especificidade no diagnóstico de infecção congénita sintomática^{18,25,32,36,37,49,68,69}.

A doença de inclusão citomegálica, forma mais grave da infecção, desenvolve-se em cerca de 5 a 30% dos fetos infectados, sendo as características mais comuns na

apresentação as petéquias, a hepatoesplenomegalia e a icterícia (60-80% dos casos). Em 30-50% dos casos são reportadas microencefalia, com ou sem calcificações cerebrais, atraso do crescimento intra-uterino e prematuridade. A coriorretinite está presente ao nascimento em 10-15% das crianças e é indistinguível da produzida pelo Toxoplasma. O prognóstico para infecção grave é mau, com mortalidade até 30% e sequelas graves para os sobreviventes^{1,21,25,27,31,32,45,46,50,72}.

É importante distinguir que crianças vão ter maior probabilidade de sequelas a longo prazo. Estas ocorrem com maior frequência e gravidade nos sintomáticos ao nascimento (40-58%) do que nos assintomáticos (13%). A sequele mais comum é a surdez neurossensorial, presente em 30-65% dos sintomáticos e 5-21% dos assintomáticos, sendo bilateral em dois terços das crianças, podendo ser flutuante e progressiva em 30 a 80%. Pode estar ausente ao nascimento mas desenvolver-se mais tarde na infância em 18,2% dos casos^{3,6,12,15,21,23,26,27,29,31,33,34,37,38,40,46,47,49,51,57,61,65,68,72,76}.

Cerca de 90% das crianças sintomáticas ao nascimento terão sequelas neurológicas significativas. O risco de atraso psicomotor é mais elevado nas crianças com atingimento do SNC, especialmente aqueles com coriorretinite, microcefalia, sintomas/sinais neurológicos no período neonatal, e alterações nas neuro-imagens. Se estas alterações do SNC se associarem a petéquias e trombocitopenia o prognóstico clínico é desfavorável. O melhor sinal preditor de mau prognóstico é a microcefalia, enquanto a melhor ferramenta preditiva é a presença de alterações nas neuro-imagens no primeiro mês de vida^{2,19,20,23,26,27,34,37,38,50,51,60,62,65,76}. A longo prazo, outras sequelas da infecção são atraso psicomotor, paralisia cerebral, hipotonia, parésia, epilepsia, problemas visuais, alterações dentárias e atraso na linguagem e aprendizagem^{2,6,9,13,15,17,33,37-39,43,47,48,50-52,56,68}.

Os diagnósticos diferenciais da doença de inclusão citomegálica são a sífilis, a rubéola, a toxoplasmose, a infecção a herpes vírus simplex, a enterovírus, a parvovírus B19 e a sépsis bacteriana^{1,33}.

A mortalidade global aparece entre 4 a 30% das crianças com infecção sintomática em alguns estudos e deve-se a disfunção hepática ou cerebral grave, hemorragia por trombocitopenia intensa, coagulação intravascular disseminada ou infecções secundárias^{6,15,17,25,32,37,38,46,62}.

3. Rastreio e Diagnóstico

Não está recomendado o rastreio serológico universal às grávidas por se considerar não ser custo-efectivo. A elevada prevalência desta infecção, os diferentes mecanismos de transmissão, e a inexistência de uma vacina eficaz impossibilitam a definição de medidas higiénico-sanitárias 100% preventivas. É difícil demonstrar com certeza a infecção primária, a serologia não permite distinguir as infecções primárias das reactivações, não é possível estabelecer um prognóstico correcto e individualizado

para cada mãe e cada feto, e o tratamento antivírico não está aprovado durante a gravidez^{4,18,34,68}.

O rastreio universal da infecção a CMV em recém-nascidos não é implementado devido aos seus custos, à alta proporção de infecções assintomáticas, eficácia modesta dos antivirais, e aos potenciais efeitos psicossociais negativos^{34,68}. O rastreio da infecção por CMV deve realizar-se aos filhos das mães com primoinfecção demonstrada durante a gestação ou com serologia compatível, aos recém-nascidos com infecção fetal demonstrada ou alterações ecográficas compatíveis durante a gravidez, prematuros (especialmente com menos de 32 semanas de gestação e menos de 1500g ao nascimento) e perante sinais clínicos ou imagiológicos indicativos de infecção durante a infância. Também é recomendado em recém-nascidos filhos de mães VIH positivas, devido à elevada taxa de reactivação do CMV nestas grávidas e elevada frequência de co-infecção^{4,15,26,32-34,37,38,49,66,70,72}.

Todas as crianças com hipoacusia neurossensorial, coriorretinite ou atraso psicomotor e alterações nas provas de imagem devem ser investigados para infecção por CMV³⁷.

O diagnóstico não pode ser efectuado apenas pela clínica, requer o isolamento do vírus, a detecção de antígenos (pp65) ou ADN em amostras apropriadas. A detecção de viremia é o melhor preditor de infecção aguda, enquanto o isolamento do vírus na urina ou saliva não constitui, por si só, prova de infecção aguda. O método mais sensível de detectar o vírus é através da amplificação do seu ADN por PCR. A serologia permite detectar o aumento dos anticorpos no soro, mas estes podem não aparecer até à 4ª semana e mantêm-se elevados anos após a infecção¹.

Se uma mulher apresentar infecção primária por CMV com IgM persistente ou eliminação de vírus pela urina deve considerar atrasar a gravidez 6 meses a 1 ano após a infecção primária^{26,72}.

Na grávida, a demonstração de seroconversão é o método mais fiável de diagnóstico de infecção primária. Se a determinação for feita no 1º trimestre e for positiva não serão necessários mais controlos, mas se for negativa deverá ser repetida nos trimestres seguintes. Se for realizada apenas no 2º ou 3º trimestre é necessário determinar a avidez da imunoglobulina (Ig) G, uma vez que a IgM só negativa 3-4 meses após a infecção. Se a avidez for baixa a infecção ocorreu nos 3 a 6 meses antes da determinação^{4,15,26,32,33,37,38,49,66,70,72}.

O risco substancial de transmissão para o feto no seguimento de infecção materna primária justifica teste pré-natal invasivo, bem como o achado de alterações ecográficas no feto sugestivas de infecção por CMV em mãe seropositiva^{4,15,18,26,32,34}.

No feto, o diagnóstico da infecção pode efectuar-se por amniocentese a partir da 21ª semana de gestação, pelo menos 7 semanas após a infecção materna. O método

utilizado pode ser uma cultura do líquido amniótico, exame com elevada especificidade mas com muitos falsos negativos, ou a PCR, o melhor método, com elevada sensibilidade (90-98%) e especificidade (92-98%). Devido à possibilidade de falsos negativos é, normalmente, recomendada uma combinação de cultura do líquido amniótico e PCR, e quando ambos são positivos o diagnóstico pode ser dado com 100% de certeza^{4,15,18,25,26,32-34,37,60,66,70}. O diagnóstico também pode ser efectuado pelo estudo do ADN do vírus no sangue fetal, obtido por cordocentese. A presença de anemia, trombocitopenia ou elevação das enzimas hepáticas indicam uma alta probabilidade de infecção sintomática. Mas esta técnica é muito invasiva com risco elevado de abortamento espontâneo (0,5 – 1%)^{15,18,37}. O método de diagnóstico deve ser discutido com a grávida⁴.

No recém-nascido, o diagnóstico efectua-se mediante detecção do vírus por PCR, Shell vial ou teste de antígenos (pp65) em amostras de urina, sangue, saliva ou líquido cefalorraquidiano nas primeiras 2 a 3 semanas de vida. Pacientes com CMV detectável no sangue e urina têm pior prognóstico. Após as 3 semanas é difícil distinguir entre infecção congénita e infecção adquirida pelo aleitamento materno^{2,4,13,15,33,37,38,44,48,50,60,72,77}. A detecção do vírus na urina por shell-vial é a técnica mais utilizada pela sua rapidez (24 horas) e alta especificidade. Como a sensibilidade é mais baixa, se houver suspeita clínica deve repetir-se o exame com uma segunda amostra ou realizar-se PCR da urina³⁷. A detecção de antigenemia ou de IgM contra o CMV também é diagnóstica, mas a sua sensibilidade é inferior (30-40% e 70%, respectivamente), e a sua negatividade não invalida o diagnóstico. Também existem falsos positivos pelo que é sempre necessária a confirmação por cultura ou PCR. A titulação de anticorpos IgG não pode ser utilizada devido à capacidade da IgG materna atravessar a placenta^{33,37}.

A partir das 2-3 semanas de vida, a forma de distinguir uma infecção congénita da adquirida é através de PCR no sangue do cartão de Guthrie, colhido na primeira semana de vida. Esta análise também pode ser prognóstica, uma vez que os doentes com hipoacusia e atingimento oftalmológico têm maior carga viral no sangue seco. Infelizmente, não se sabe qual a sua sensibilidade^{2,13,15,34,37,44,48,50,72,77}.

4. Seguimento

Os fetos e recém-nascidos com diagnóstico estabelecido devem ser submetidos a técnicas de neuro-imagem para definir o envolvimento cerebral e monitorizar a evolução.

As infecções no primeiro trimestre de gestação são mais graves sendo necessário controlo ecográfico estreito. As ecografias devem ser realizadas a cada 3-4 semanas até ao parto, e a ressonância magnética (RMN) cerebral deve ser realizada às 28 – 32 semanas e por vezes repetida 3-4 semanas depois^{3-5,18,32,34,37,44,51,65,70}.

Ecograficamente, os fetos podem ser classificados em 3 categorias: 1) Assintomáticos: analiticamente normais e sem alterações imagiológicas, com bom prognóstico e risco residual de vir a desenvolver perda auditiva; 2) Severamente sintomáticos: anormalidades ecográficas severas (hidrópia, microcefalia, ventriculomegalia acima de 15mm, anormalidades da massa branca e cavitações parenquimatosas, hemorragias intracerebrais, atraso no desenvolvimento cortical) associadas a trombocitopenia. Neste contexto, terminação da gravidez é aceitável, se legal no país; 3) Leve ou moderadamente sintomáticos: fetos com anormalidades biológicas ou ecográficas isoladas, sem anormalidades cerebrais. Prognóstico incerto com necessidade de seguimento. Discutível a terapêutica durante a gestação^{15,32,70}.

A ecografia cerebral é uma boa ferramenta para rastrear alterações neurológicas e prognóstico. Esta é segura, facilmente acessível, barata e não invasiva. As alterações mais frequentes são ventriculomegalia, calcificações intracranianas, transtornos da migração neuronal e intensidade anormal das lesões quísticas da substância branca. As malformações são mais graves se a infecção ocorre no início da gestação, sendo que se nas primeiras 23 semanas é frequente encontrar displasias corticais, como lisencefalia e polimicrogiria, a partir desta data, as lesões mais comuns são na substância branca sem malformações corticais evidentes. Até 47% dos fetos infectados têm ecografias normais. As limitações da ecografia são a visualização da fossa posterior, cerebelo e espaços subtentoriais, bem como distinguir anormalidades corticais, atrasos na mielinização e lesões da substância branca. Se a ecografia apresentar alterações inespecíficas, ou se houver microcefalia ou outros sintomas, recomenda-se a repetição de uma RMN por ter maior sensibilidade para diagnóstico de displasias corticais e lesões da substância branca^{3,4,13,15,32,33,37,44,51}.

A RMN deve ser realizada às 28 – 32 semanas em todos os casos com diagnóstico estabelecido. Esta permite uma visualização completa do SNC e aumenta a sensibilidade e especificidade do diagnóstico ecográfico. Contudo, só um terço dos recém-nascidos com infecção sintomática apresenta alterações nos exames de imagem durante a gestação^{3-5,18,32,34,37,44,51,65,70}. A tomografia computadorizada fornece informações rápidas sem necessidade de sedação, mas tem elevada emissão de radiação. É pouco usada mas pode detectar lesões e estabelecer prognósticos³.

Após o parto, e o diagnóstico confirmado, a gravidade e o prognóstico devem ser estabelecidos através das seguintes provas: exame físico com avaliação neurológica, hemograma, bioquímica com provas de função hepática, função renal e coagulação, punção lombar, ecografia cerebral, avaliação do fundo de olho e potenciais evocados auditivos e visuais^{4,33,37,44}.

O teste dos potenciais evocados auditivos deve ser feito em todos os infectados. Deve-se manter em mente que o teste no recém-nascido vai diagnosticar apenas cerca de 50% dos casos de hipoacusia devido ao seu curso ser progressivo e flutuante^{13,33,37,39,44,47,49,50,70,78}.

A avaliação oftalmológica deve ser efectuada em todos os diagnosticados com infecção congénita. O estrabismo é uma complicação frequente a longo prazo. A coriorretinite também pode aparecer tardiamente, mesmo nas infecções assintomáticas. Assim, é obrigatório o acompanhamento por um oftalmologista com consultas anuais em todos os infectados até ao fim da idade escolar^{15,33,37,44,51}.

Todos os infectados devem ser controlados por um otorrinolaringologista durante a sua infância. Deve ser realizado o exame dos potenciais evocados auditivos e a audiometria entre os 3 e os 6 meses, ao ano de idade e depois anualmente até aos 3 anos. A partir desta idade pode ser realizada a audiometria convencional até ao fim da infância. Crianças com hipoacusia unilateral ou bilateral, leve a moderada, devem ser tratadas com aparelhos auditivos e reabilitação auditiva. Em casos de hipoacusia neurossensorial grave ou profunda, bilateralmente, ou hipoacusia profunda em um ouvido e moderada a grave no outro, deve ser valorizada a possibilidade de um implante coclear, excepto nos casos com atraso psicomotor grave^{15,27,33,34,37,44,49,51,68,72,78}.

Uma electroencefalografia deve ser realizada se houver a suspeita ou diagnóstico de convulsões³³.

Também é fundamental um seguimento neurológico, pelo menos aos 6 meses e ao ano, para detectar precocemente alterações no desenvolvimento psicomotor e permitir reabilitação precoce. A ausência de alterações neurodesenvolvimentais ao ano de idade prediz um desenvolvimento intelectual normal^{15,34,37,44}.

Visitas regulares ao dentista são importantes para a saúde a longo prazo destes doentes uma vez que hipoplasia e hipocalcificação do esmalte são comuns³³.

III. Eficácia e segurança do tratamento com fármacos antivirais

O objectivo do tratamento é a sobrevida, sem sequelas, dos doentes afectados. A supressão da carga viral plasmática e a negativização do CMV na urina são bons indicadores de resolução da infecção.

Os antivirais inibem a replicação do CMV mas não o eliminam, pelo que a excreção urinária reaparece após o término da terapêutica e pode continuar até aos 4 a 6 anos de vida^{2,27,37,51,61,74,75}.

O uso de antivirais é limitado pela sua toxicidade e resistência viral, embora ainda não tenham sido descritas nos recém-nascidos^{35,37,79}. As publicações sublinham a necessidade de investigar a eficácia das intervenções pré e perinatais e os seus efeitos secundários³⁴.

Os antivirais aprovados para o tratamento do CMV são ganciclovir, cidofovir e foscarnet. O aciclovir está aprovado para profilaxia em transplantados. O fomivirsen pode ser usado no tratamento local da retinite por CMV^{29,32}.

1. Ganciclovir

O ganciclovir é um nucleosídeo acíclico sintético análogo da guanina que bloqueia a síntese do ADN viral, através da inibição da ADN-polimerase do CMV e da competição com a guanina endógena, incorporando-se no próprio ADN viral causando terminação da cadeia^{5-7,9,14,20,21,23,24,27,29,31,33,38,49-51,65}.

A sua eficácia na infecção congénita a CMV ainda não foi completamente estabelecida mas está provado que reduz os níveis plasmáticos e urinários do vírus. Parece haver evidência que preserva ou melhora a acuidade auditiva, induz uma resolução mais rápida da hepatoesplenomegalia e a normalização das transaminases, bem como melhora a coriorretinite, a anemia, a trombocitopenia, a evolução ponderal, o perímetro cefálico, e o neurodesenvolvimento^{5,12,15,19,21,22,26,27,30,31,33,34,36,37,49,51-56,60,63-65,70,72,75,81}. Num pequeno estudo retrospectivo com ganciclovir nenhum dos pacientes desenvolveu hipoacusia no período de seguimento (entre 4 e 11 anos). Crianças hospitalizadas por infecção a CMV, com sintomas neurológicos ou doença de órgão severa, diagnosticadas nos primeiros 4 meses de vida, e tratadas com ganciclovir, EV, tiveram um prognóstico relativamente favorável⁷³. Na retinite, um estudo mostra eficácia de um esquema terapêutico de ganciclovir intravítreo com melhoria rápida e dramática aos 3 dias. O esquema durou um total de 5 semanas e não houve efeitos secundários locais ou sistémicos. Ao dia 95 de vida não havia sinal de doença activa em qualquer olho^{8,43}.

A dose recomendada é 6 mg/kg de 12/12 horas EV durante 6 semanas. A eliminação do ganciclovir é renal, necessitando de ajuste de dose em doentes com

insuficiência renal^{5,6,27,33,38,51}. A formulação oral tem muito baixa biodisponibilidade pelo que já não é comercializada. Existe no mercado uma forma de implante ocular de libertação lenta^{24,27,29,67,76}.

O seguimento dos doentes demonstrou que a administração de ganciclovir previne a deterioração auditiva aos 6 meses mas pode haver deterioração em cerca de 20% dos doentes aos 12 meses. Isto sugere que 6 semanas de tratamento podem não ser suficientes^{53,54,72}.

Os principais inconvenientes do ganciclovir são a necessidade de via endovenosa e de hospitalização, com risco de infeções nosocomiais.

O efeito adverso mais comum é a neutropenia (40%), que pode regredir com a administração de factor estimulante de colónias de granulócitos e com suspensão temporal do tratamento, recomendada quando os neutrófilos são inferiores a 500/mm³. Outros efeitos secundários menos frequentes são trombocitopenia (20%), anemia (2%), nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, flebites, erupções cutâneas e diarreia. Se o valor das plaquetas for inferior a 25000/μl o tratamento também deve ser suspenso. O tratamento com ganciclovir implica a monitorização semanal do hemograma. Cerca de 2 a 5% dos doentes experimentam cefaleias, confusão, alteração do estado mental, alucinações, pesadelos, ansiedade, ataxia, tremores, convulsões, febre^{6,9}.

O ganciclovir deve ser usado com precaução em pacientes a receber fármacos citotóxicos, como anfotericina, dapsons, doxorubicina, flucitocina, pentamidina, trimetopim/sulfametoxazole, vinblastina e vincristina. A associação com imipenem-cilastatina também deve ser evitada. Fármacos nefrotóxicos, como a ciclosporina, anfotericina e probenecide, devem ser usados com cuidado porque o aumento da concentração de ganciclovir pode levar a efeitos tóxicos. A co-administração de fármacos mielossuppressores aumenta o risco e a severidade da toxicidade hematológica³⁹.

Em animais foram observadas infertilidade, inibição da espermatogénese, mutagenicidade e teratogenicidade, pelo que não se pode descartar o aparecimento de efeitos teratogénicos ou alterações do aparelho reprodutor a longo prazo, embora não haja casos relatados até ao momento^{5-9,14-17,19-21,24-27,29,33,34,36-39,41,45,47,49-51,56,57,60,61,63-65,67,70,72,75,76,80,81}.

2. Valganciclovir

O valganciclovir é um éster de valina e pró-fármaco oral que é metabolizado em ganciclovir no lúmen intestinal e no fígado, e tem uma biodisponibilidade aproximadamente de 54-60%^{1,6,14,20,24,27,29,31,50,51,57,63-65,70,74}.

Num caso de infecção congénita a CMV tratado com valganciclovir de 12/12 horas durante 13 semanas houve negativização da carga viral mas a hipoacusia reapareceu após o fim da terapêutica⁵⁵. No entanto, este fármaco confere a possibilidade

de tratamentos mais longo (até 6 meses). Estudos em recém-nascidos sintomáticos mostram que uma terapêutica antiviral mais longa parece ter melhor prognóstico, porém ainda não existem evidências suficientes para recomendar tratamentos a longo prazo (seis ou mais meses). A sua eficácia a longo prazo ainda não foi testada^{5-9,14,15,17,19-21,23,27,29,31,33,37,38,41,44,45,47,50,51,60,61,63,64,67,70,74,76,80,81}. O valganciclovir oral é o tratamento de primeira linha nos casos de doença não severa⁸.

A dose recomendada é de 16mg/kg de 12/12 horas, por via oral, o equivalente a 12 mg/kg/dia de ganciclovir. A administração via oral é bem tolerada pelo recém-nascido. Recomendam-se as tomas com a alimentação para aumentar a absorção. A formulação oral evita complicações inerentes ao cateter endovenoso e ao internamento, necessários no tratamento com ganciclovir. A duração mínima recomendada do tratamento é de 6 semanas, mas esta duração pode ser insuficiente para a prevenção da surdez progressiva^{2,5-9,14,15,17,19-21,23,27,29,32,37,38,41,44,45,47,50,51,53,60,61,63,64,67,70,74,76,81}.

O principal inconveniente deste fármaco é não estar ainda aprovado para uso pediátrico devido à falta de experiência na sua utilização.

A toxicidade e os efeitos secundários são os mesmos do ganciclovir, mas os mais comuns são diarreia, náuseas, neutropenia e anemia. Recomenda-se acompanhamento com hemograma semanal no primeiro mês e quinzenal até ao final do tratamento, e determinação dos níveis do fármaco (níveis recomendados: 1µg/ml) se a virémia ou virúria se mantiver após 3 a 4 semanas de tratamento, devido á grande variabilidade da biodisponibilidade em alguns indivíduos.

3.Terapêutica sequencial: Ganciclovir EV, Valganciclovir oral

A terapêutica sequencial com ganciclovir EV seguida de valganciclovir via oral tem-se revelado promissora.

Nos casos com atingimento do SNC o tratamento inicial com ganciclovir EV durante 6 semanas seguido de valganciclovir oral até aos 12 meses de idade demonstrou diminuição na lesão auditiva, resposta viral sustentada e melhor desenvolvimento cognitivo, em comparação com apenas ganciclovir EV durante 6 semanas^{5,33,51,54}.

Um caso de um doente assintomático com diminuição da acuidade auditiva, bilateralmente, tratado com um ciclo mais curto (1 semana ganciclovir EV + 5 semanas valganciclovir via oral) mostrou melhoria progressiva sem efeitos secundários⁵².

4.Foscarnet

O foscarnet é um análogo do pirofosfato inorgânico que inibe directamente a ADN-polimerase do CMV. É usado como terapêutica de segunda linha em casos de resistência ou de neutropenia/leucopenia induzidas pelo ganciclovir. A dose recomendada para indução é de 180mg/kg/dia, EV, tid, durante 2 a 3 semanas, e para manutenção de 90-120 mg/kg/dia, EV, qd^{6-9,14,24,27,29,37,60}.

É menos tolerado que o ganciclovir devido aos seus efeitos secundários e considerável toxicidade, que inclui nefrotoxicidade, desequilíbrios metabólicos (hipomagnesemia, hipocalémia, hipo e hipercalemia, hipo e hiperfosfatemia), cefaleias, tremores, irritabilidade, convulsões e alucinações, febre, úlceras genitais, disúria, náuseas, vômitos, anemia, aumento das enzimas hepáticas e parestesias. A insuficiência renal aparece normalmente entre os 6 a 15 dias e desaparece 2 a 4 semanas após descontinuação do fármaco. Assim, deve evitar-se a co-administração de outros fármacos nefrotóxicos. A sua toxicidade pode ser reduzida através de hidratação agressiva e ajustes de dose para a disfunção renal. A administração em veia periférica requer diluição, ritmo de infusão lento (1mg/kg/min) com bomba, e monitorização clínica^{1,6-9,14,16,23,24,27,29,31,60,70}. Alguns estudos demonstram que este fármaco se acumula nos ossos e cartilagens, com potencial para toxicidade dentária e óssea a curto e longo prazo¹⁴.

5. Cidofovir e Hexadeciloxipropil-Cidofovir

O cidofovir é um nucleosídeo acíclico fosfonado que é incorporado no ADN do CMV causando terminação prematura da cadeia de síntese de ADN inibindo essa síntese. Este fármaco não atravessa a barreira hemato-encefálica, estando reduzida a sua eficácia aquando do atingimento do SNC pelo vírus. A dose utilizada é de 5mg/kg, EV, uma vez por semana, durante duas semanas, seguida de 5mg/kg, EV, em semanas alternadas.

Os seus efeitos secundários são nefrotoxicidade (50%), neutropenia (20%), acidose metabólica e hipotonia ocular. A administração deve ser acompanhada de pré e pós-hidratação salina e de probenecide oral para reduzir a possibilidade de nefrotoxicidade, e deve ser realizado um ajuste de dose em casos de insuficiência renal. Foi reportado como carcinogénico e teratogénico em animais^{5-9,14,17,20,23,24,27,29,31,60}.

O hexadeciloxipropil-cidofovir é um alcóxialquil éster análogo do cidofovir com biodisponibilidade de 93% numa formulação oral. Tem uma potente acção antiviral contra o CMV *in vitro*. Um estudo experimental em modelo animal (porcos da Índia) mostrou uma redução significativa da viremia na gravidez e aumentou a sobrevivência das crias. Tem actividade viral aumentada quando comparado com o cidofovir. Não tem nefrotoxicidade^{12,23,24,29,31,66}.

6. Fomivirsen

O fomivirsen é um oligonucleotídeo com complementaridade para o ARN viral, inibindo a sua expressão. É usado como segunda linha no tratamento da retinite por CMV nos doentes HIV positivos. O esquema terapêutico recomendado consiste em 4 semanas de indução com uma injeção intravítrea quinzenal, seguida de uma injeção a cada 4 semanas. É muito eficaz, mas tem efeitos secundários sendo o mais comum a uveíte.^{7,8,16,19,20,23,24,29}

7.Aciclovir

O aciclovir é um pró-fármaco análogo da 2-deoxiguanosina que promove a terminação de cadeia no ADN viral em crescimento. É menos eficaz que o ganciclovir e tem menor tempo de semi-vida que o ganciclovir, resultando em níveis intracelulares inferiores^{9,24,29}.

8.Valaciclovir

O Valaciclovir é um éster do aciclovir com maior biodisponibilidade (55% comparado com 5-10% do aciclovir oral). O fármaco tem boa transferência placentária com concentração terapêutica comprovada no líquido amniótico e sem acumulação sistêmica. A diminuição da carga viral no sangue fetal está relacionada com um bom prognóstico^{24,29}.

Num estudo com valaciclovir durante 6 semanas nem todos negativaram a carga viral no plasma e urina. Porém, houve estabilização da coriorretinite durante 6 meses e estabilização ou melhoria nos casos de surdez neurossensorial. A contagem de plaquetas normalizou nos casos de patologia hepática. A sua indicação no presente é apenas para doentes transplantados^{24,29,57}.

9.Maribavir

O maribavir é um inibidor da cinase UL97. O seu mecanismo não é totalmente compreendido e existem estirpes resistentes em laboratório. Foi um fármaco muito promissor porque as primeiras fases de experimentação demonstraram uma potente actividade anti-citomegalovírica, incluindo efeito sobre estirpes resistentes ao ganciclovir, cidofovir e foscarnet, bons perfis farmacocinéticos e poucos efeitos secundários graves. A sua actividade antiviral antagoniza a do ganciclovir. No entanto, os maus resultados nos ensaios clínicos de fase III levaram ao abandono do fármaco^{7,8,16,17,19,20,23,24,29}.

10. Ciclopropavir

O ciclopropavir é um nucleosídeo de metilenociclopropano testado recentemente e que é 5-10 vezes mais potente que o ganciclovir. A sua forma de pró-fármaco, o valciclopropavir, tem excelente biodisponibilidade. Sem toxicidades reportadas^{7,20,24}.

11. Outros fármacos

Embora alguns fármacos tenham mostrado eficácia contra o vírus, muitos estudos terão de ser realizados relativamente à sua eficácia e segurança antes de poderem ser produzidas recomendações.

A leflunomida é um inibidor da síntese de pirimidina usado na artrite reumatóide que interfere com a montagem da cápsula viral. A sua biodisponibilidade é de 80% e a sua semivida de duas semanas. O seu maior efeito secundário é a toxicidade hepática^{7,31}. O artesunato é um fármaco anti-malárico que demonstrou efeitos num receptor de transplante de medula^{7,16}. O sirolimus demonstrou diminuir a incidência de infecção por CMV em transplantados, bem como reduzir a carga viral no sangue periférico em doentes infectados resistentes ao ganciclovir⁷. O gefitinib é um inibidor da cinase EGFR que demonstrou a redução da carga viral de CMV no sangue e pulmão. Em modelos animais reduziu a taxa de mortalidade nos infectados. A sua eficácia *in vivo* foi limitada¹⁶. A roscovitina é um análogo de purina que inibe preferencialmente os Cdk 1, 2, 5, 7 e 9, que demonstrou reduzir a síntese de ADN viral e a produção de proteínas víricas. Tem grande actividade anti-viral contra herpesvírus, papilomavírus, poliomavírus e HIV tipo 1¹⁶. O flovopiridol inibe os Cdk 1, 2, 4 e 9. Tem grande actividade anti-viral contra herpesvírus, papilomavírus, poliomavírus e HIV tipo 1¹⁶.

IV. Estratégias preventivas

Actualmente não existem medidas de imunização eficazes contra o CMV, pelo que a prevenção da infecção das grávidas depende predominantemente de hábitos comportamentais, tais como evitar contacto íntimo com crianças pequenas, e lavagem frequente das mãos após exposição a estas. Mulheres seronegativas que trabalham em creches ou têm crianças em casa têm maior risco de seroconversão. O vírus é inativado pelo sabão e pelas soluções alcoólicas, pelo que a higiene das mãos é uma medida eficaz para evitar a transmissão^{4,5,15,18,26,27,31,34,38,70}.

A transmissão nosocomial do vírus é pouco frequente, sendo necessárias apenas as medidas *standard* de isolamento. A transmissão é possível através das mãos dos familiares. Após a alta, os doentes podem levar uma vida normal sem necessidade de isolamento. Apenas as grávidas ou mulheres que desejem engravidar devem manter medidas de higiene quando em contacto com as crianças doentes^{4,26,27,37,70,72}.

1. Vacina

A vacinação é a estratégia preventiva mais prometedora. O desenvolvimento de uma vacina tem sido considerado prioritário, existindo vários ensaios clínicos a decorrer. A existência de vários genótipos do vírus, cujo significado biológico e clínico é desconhecido, bem como o facto de o vírus ter evidenciado capacidades para “evitar” o sistema imunitário, dificulta a criação de uma vacina eficaz^{4,5,26-28,30,33-35,70-72}.

As duas estruturas com maior interesse para a construção da vacina são o envelope e o tegumento. O envelope contém glicoproteínas (gM/gN, gB) que aliciam anticorpos neutralizantes, e o tegumento contém a proteína fosforilada pp65 que estimula uma forte imunidade celular. O tegumento esvazia o seu conteúdo para o citoplasma da célula alvo^{5,11,31,35,38}. A vacina baseada na glicoproteína do envelope gB do CMV MF-59 mostrou uma eficácia de 50% de redução da infecção primária, com uma protecção com duração entre 1 e 3 anos^{2,4,33,34,71}.

A partir dos ensaios clínicos das vacinas recombinantes em curso podemos concluir que a sua criação é alcançável. Um estudo mostrou indução de resposta imune humoral e celular, bem como eficácia no tratamento da doença por CMV, mas não mostrou redução na taxa de infecção. A vacina VRP-based alcançou imunidade celular e humoral e concluiu que os anticorpos para gH contribuem mais para a imunidade³⁵. Porém, nenhum modelo está pronto para a utilização no ser humano.

2. Gamaglobulina imune

A imunização passiva de grávidas seronegativas justifica-se pelo conhecido menor risco de infecção fetal em filhos de mães com anticorpos preexistentes. Pensa-se

que altos títulos de anticorpos protegem contra a transmissão vertical ao bloquearem a transcitose do CMV e reduzirem a replicação viral³⁴.

A gamaglobulina imune para CMV (IG-CMV) é um concentrado que actua através da interacção com as glicoproteínas do envelope levando à neutralização da infectividade viral. Um estudo recente²⁷ em que se administrou IG-CMV, 100U/kg/mês, a grávidas com primoinfecção mostrou 16% de casos de infecção congénita do feto *versus* 56% de casos de infecção no grupo placebo. Noutro estudo¹⁵ houve uma transmissão vertical de 14% nas grávidas tratadas *versus* 40% nas não tratadas^{15,27,31,34,37,60,62}. Num estudo prospectivo, multicêntrico^{15, 18, 27,33}, foi administrada entre 1 a 3 infusões de IG-CMV na dose de 200U/kg, e apenas 1 em 17 recém-nascidos teve infecção sintomática *versus* 7 em 14 recém-nascidos do grupo controlo. O tratamento conseguiu reverter alterações ecográficas fetais e não causou efeitos adversos significativos. Foi postulado que a IG-CMV seria imunomoduladora, reduziria a carga viral materna, diminuiria a inflamação placentária e melhoraria a nutrição e oxigenação fetais^{4,15,18,27,32-34,37,70}. Outro estudo provou que a infusão de imunoglobulinas diminui a taxa de défice auditivo⁴⁰.

Em mulheres com alto risco de infecção neonatal sintomática (carga viral no líquido amniótico superior a 10^5 cópias/ml) deve considerar-se o tratamento com IG-CMV (200U/kg/mês) para melhorar o prognóstico da infecção do recém-nascido^{34, 37}.

3. Uso de fármacos antivirais na gravidez

Estudos com ganciclovir em grávidas (maioritariamente HIV positivas) levaram a concentrações adequadas do fármaco no líquido amniótico e sangue fetal, sem efeitos teratogénicos observados no feto. Estudos com valganciclovir oral mostraram uma diminuição da carga viral fetal, mas não preveniram o aparecimento de doença^{4,11,15,16,27,30,32,34,37,70}.

Um estudo recente avaliou o tratamento com valaciclovir 8g/dia em 20 grávidas com PCR positiva para CMV no líquido amniótico. Provou o atingimento de concentrações terapêuticas no sangue materno e fetal, conseguiu diminuir a carga viral fetal, e 10 dos 13 recém-nascidos não apresentaram sequelas da infecção após 5 anos de desenvolvimento. Os resultados são pouco significativos porque 7 grávidas optaram por terminar a gravidez por progressão das alterações ecográficas fetais^{25,32,37,60}.

São necessários mais estudos para determinar os candidatos que beneficiariam de tratamento pré-natal⁶².

V. Recomendações

- Nos **recém-nascidos com infecção congénita e atingimento do SNC**, e **naqueles sem atingimento do SNC mas com patologia órgão-específica em que existe deterioração multissistémica ou risco de vida** está recomendado o tratamento com ganciclovir, EV, durante 6 semanas, com o objectivo de conseguir a sobrevida sem sequelas, nomeadamente prevenir o desenvolvimento de hipoacusia, alterações da visão, da linguagem e da aprendizagem^{9,12,14-17,19-21,24-27,29-31,33,34,36-39,41,44,45,47,49-51,54-57,60,61,63-65,67,70,72,75,76,80,81}.
- O tratamento das **crianças com infecção congénita sem atingimento do SNC, monossintomáticas ou com sintomatologia leve** é mais controverso e não pode ser recomendado por falta de ensaios clínicos controlados. Contudo, pensa-se que os pacientes também possam beneficiar de um tratamento antiviral uma vez que o risco de hipoacusia é semelhante ao dos indivíduos com atingimento do SNC. Além disso, o tratamento melhora rapidamente a **trombocitopenia** e pode ser eficaz na **hepatite colestática** e na **coriorretinite**.
- Os **lactentes entre 6-12 meses de idade, sintomáticos, com hipoacusia progressiva, e diagnóstico retrospectivo**, bem como os **lactentes com menos de 12 meses de idade, assintomáticos, em que se detecte hipoacusia** podem ser tratados com valganciclovir, via oral. Em **todos os casos de doença ligeira** o valganciclovir oral é o tratamento de primeira linha⁸.
- A **terapêutica sequencial**, com ganciclovir EV inicialmente e em seguida valganciclovir via oral, pode ser considerada nos casos de doença grave, com ou sem atingimento do SNC, permitindo prolongar o tratamento em regime ambulatorio por períodos mais longos^{5,33,51,52,54}.
- O foscarnet deve ser considerado em **doentes sintomáticos com atingimento do SNC**, principalmente se apresentarem **coriorretinite activa**, se os **antivirais anteriores** (ganciclovir e valganciclovir) **não puderem ser usados por neutropenia ou leucopenia limitante de dose ou se houver resistência do vírus**. A falta de experiência faz com que seja um anti-viral de segunda linha cuja utilização necessita sempre de consentimento informado^{5-9,14,24,27,29,37,60}.
- A **doença oftalmológica activa** é rara e o tratamento sistémico é controverso. A 1ª opção de tratamento é o ganciclovir, aplicação intravítrea. A 2ª opção é o fomivirsén, também aplicação intravítrea. Deve ser considerado tratamento preventivo para o olho contralateral^{8,43}.
- De momento, o cidofovir e o fomivirsén têm apenas indicação como fármacos de segunda linha em **casos de doentes com VIH e retinite associada a co-infecção por CMV**^{5-9,14,16,17,19,20,23,24,27,29,31,60}.

- O valaciclovir actualmente está indicado apenas para doentes **transplantados**^{24,29,57}.
- **Fora do período neonatal**, o tratamento deve ser individualizado já que não existem ensaios sobre isso. Os benefícios podem ser maiores para os lactentes menores de 6 meses sem hipoacusia ou com formas leves a moderadas para tentar preservar a sua audição. Se se optar pelo tratamento, deve ser obtido consentimento informado. A duração também não está definida, sendo recomendado um mínimo de 6 semanas e um máximo de 6 meses³⁷.
- Actualmente **não está recomendado o uso de antivirais durante a gravidez** para prevenir a infecção fetal, devido aos efeitos teratogénicos observados em modelos animais. No entanto, alguns estudos efectuados em humanos mostraram eficácia e não confirmaram, até ao momento, a teratogenicidade dos fármacos utilizados, nomeadamente o ganciclovir e o valganciclovir.^{4, 11, 15, 16, 27, 30, 32, 34, 37, 70}

VI. Conclusão

O Citomegalovírus (CMV) é um vírus ubíquo da família *herpesvirus* responsável pela infecção congénita mais frequente nos países desenvolvidos, e uma das causas mais frequentes de atraso psicomotor e surdez neurossensorial de origem infecciosa^{1-34,36-39}.

A infecção congénita a CMV tem um amplo espectro de apresentação clínica, desde a apresentação assintomática ao nascimento, em 90% dos casos, até à doença disseminada com mortalidade global entre 4 a 30%. Dos assintomáticos 10-15% virão a desenvolver sequelas a longo prazo, como surdez neurossensorial, atraso mental e alterações da acuidade visual. Portanto, esta infecção está associada a elevada morbilidade mesmo se assintomática á nascença^{1,5,6,9,11-21,23-27,29-34,36-39,46,50-52,56,57,60-62,65,67,70-72,74,75}.

O rastreio só deve ser realizado em populações seleccionadas: filhos de mães HIV positivo ou com primoinfecção a CMV demonstrada durante a gravidez, recém-nascidos com infecção fetal demonstrada ou alterações ecográficas compatíveis, prematuros (<32 semanas e < 1500g), ou com hipoacusia neurossensorial, coriorretinite ou atraso psicomotor, e alterações nas provas de imagem sem diagnóstico^{4,15,26,32-34,37,38,49,66,70,72}.

O diagnóstico requer o isolamento do vírus, a detecção de antigénios (pp65) ou de ADN, em líquido amniótico ou sangue fetal, ou em urina, saliva ou líquido cefalorraquidiano nas primeiras 2-3 semanas de vida pós-natal^{1,2,4,13,15,18,25,26,32-34,37,38,44,50,60,66,70,72,77}.

Há uma falta de atenção global para este problema, reforçada pela pouca consciencialização dos trabalhadores da saúde e do público em geral. Sem medidas de imunização eficazes no presente, a diminuição da infecção materna depende predominantemente dos hábitos comportamentais, como a evicção do contacto íntimo das grávidas com crianças pequenas e a lavagem frequente das mãos após exposição^{2,4,5,15,18,26,27,31,33,34,40,70,71}.

O objectivo do tratamento é a sobrevida, sem sequelas, dos doentes afectados. A supressão da carga viral plasmática e a negativização do CMV na urina são bons indicadores de resolução da infecção. O uso de antivirais é limitado principalmente pela sua toxicidade^{35,37,79}.

É opinião unânime que todos os recém-nascidos com infecção congénita e atingimento do SNC, ou sem atingimento do SNC mas com patologia órgão-específica com deterioração multissistémica ou risco de vida, devem ser tratados com ganciclovir, EV, durante 6 semanas, para prevenir o desenvolvimento de sequelas^{5-9,12,14-17,19-21,24-27,29-31,33,34,36-39,41,44,45,47,49-51,54-57,60,61, 63-65,67,70,72,75,76,80,81}.

O tratamento dos recém-nascidos com infecção congénita sem atingimento do SNC, mono-sintomáticos ou com sintomatologia leve mantém-se controverso. Contudo, pensa-se que poderiam beneficiar de um tratamento antiviral uma vez que o risco de hipoacusia é semelhante aos dos indivíduos com atingimento do SNC^{5-9,14-17,19-21,24-27,29,31,34,36-39,41,44,45,47,49-51,56,57,60,61,63-65,67,70,72,75,76,80,81}. [1-44] Nestes casos, o valganciclovir via oral é o tratamento de primeira linha, e deve ser considerado para tratar lactentes entre os 6-12 meses de vida, com hipoacusia progressiva, e diagnóstico retrospectivo de infecção congénita a CMV. Este fármaco veio trazer a possibilidade de tratamentos mais longos (até 6 meses), sem necessidade de internamento, e os estudos parecem mostrar um melhor prognóstico^{5-9,14,15,17,19-21,23,27,29,31,33,37,38,41,44,45,47,50,51,53,60,61,63,64,67,70,74,76,80,81}.

A terapêutica sequencial de ganciclovir, EV, 6 semanas, seguida de valganciclovir, oral, até aos 6-12 meses de idade, tem-se demonstrado promissora, com diminuição na lesão auditiva, resposta viral sustentada e melhor desenvolvimento cognitivo, em comparação com apenas 6 semanas de ganciclovir EV^{5,33,51,52,54}.

O foscarnet está indicado nos doentes sintomáticos com atingimento do SNC, principalmente se apresentam coriorretinite activa, quando os antivirais anteriores não podem ser usados por neutropenia ou leucopenia limitante de dose ou quando há resistências^{5-9,14,24,27,29,37,60}.

A doença oftalmológica activa é rara e o tratamento sistémico é controverso. Na retinite, um estudo mostra eficácia de um esquema terapêutico de ganciclovir intravítreo com melhoria rápida e dramática aos 3 dias. Deve ser considerado tratamento preventivo para o olho contralateral. O esquema durou um total de 5 semanas e não houve efeitos secundários locais ou sistémicos. Ao dia 95 de vida não havia sinal de doença activa em qualquer olho^{8,43}.

De momento, o cidofovir e o fomivirsen têm apenas indicações como fármacos de segunda linha em casos de retinite em doentes VIH-positivos com co-infecção CMV^{5-9, 14, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 27, 29, 31, 60}. Num estudo com valaciclovir durante 6 semanas nem todos negativaram a carga viral no plasma e urina. Porém, houve estabilização da coriorretinite durante 6 meses e estabilização ou melhoria nos casos de surdez neurosensorial. A contagem de plaquetas normalizou nos casos de patologia hepática. A sua indicação no presente é apenas para doentes transplantados^{24,29,57}. Os outros novos fármacos não têm indicações para utilização.

Não se recomendam antivirais durante a gravidez para prevenir a infecção fetal devido ao seu efeito teratogénico observado em modelos animais. Contudo, estudos realizados com ganciclovir e valganciclovir em humanos mostraram concentrações terapêuticas do fármaco no líquido amniótico e sangue fetal, diminuição da carga viral fetal e das sequelas ao nascimento. São necessários ensaios clínicos para excluir o risco de teratogenicidade em humanos e para determinar quem melhor poderá beneficiar de tratamento pré-natal^{4,11,15,16,25,27,30,32,34,37,60,62,70}. Os vários estudos realizados com IG-

CMV demonstraram um menor risco de infecção fetal em mães com anticorpos preexistentes; observou-se uma reversão das alterações ecográficas fetais, uma diminuição da taxa de défice auditivo, e não se registaram efeitos adversos significativos^{4,15,18,27,30-34,37,40,60,62,70}.

Fora do período neonatal, o tratamento deve ser individualizado já que não existem ensaios. Os benefícios parecem ser maiores para os lactentes menores de 6 meses sem hipoacusia ou com formas leves a moderadas, tratados durante um mínimo de 6 semanas e um máximo de 6 meses, para tentar preservar a sua audição³⁷.

Embora existam casos de sucesso, as publicações sublinham a necessidade de investigar a eficácia das intervenções ante-natais e os seus efeitos secundários. A emergência de estirpes resistentes e a toxicidade dos fármacos actuais levam à necessidade de se desenvolverem novos antivirais^{7,34}.

VII. Bibliografia

1. F., B.-A., *Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus*. Anales de Pediatría, 2009. **71**(6): p. 535-547.
2. Manicklal S., e.a., *The "Silent" Global Burden of Congenital Cytomegalovirus*. Clinical Microbiology Reviews, 2013. **26**(1): p. 86-102.
3. Coll, O., et al, *Guidelines on CMV congenital infection*. J. Perinat. Med., 2009. **37**: p. 433-445.
4. Buonsenso, D., et al, *Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2012. **16**: p. 919-935.
5. Stronati, M., et al, *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Use of Valganciclovir in Newborns with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection*. Current Drug Metabolism, 2013. **14**: p. 208-215.
6. Rosal, T., et al, *Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection beyond the neonatal period*. Journal of Clinical Virology, 2012. **55**: p. 72 - 74.
7. Plosa, J., et al, *Cytomegalovirus Infection*. Pediatrics in Review, 2012. **33**(4): p. 156 - 162.
8. Whitley, R., *The Use of Antiviral Drugs During the Neonatal Period*. Clin Perinatol., 2012. **39**(1): p. 69-81.
9. Kadambari, S., et al, *Evidence based management guidelines for the detection and treatment of congenital CMV*. Early Human Development, 2011. **87**: p. 723 - 728.
10. Irizarry, K., et al, *Successful Treatment with Oral Valganciclovir of Primary CMV Enterocolitis in a Congenitally Infected Infant*. Fetal and Pediatric Pathology, 2011. **30**: p. 437 - 441.
11. McGregor, A., et al, *Cytomegalovirus antivirals and development of improved animal models*. Expert Opin. Drug Metab. Toxicol., 2011. **7**(10): p. 1245-1265.
12. Ahmed, A., *Antiviral Treatment of Cytomegalovirus Infection*. Infectious Disorders – Drug Targets, 2011. **11**(5): p. 475-503.
13. Mercorelli, B., et al, *Early inhibitors of human cytomegalovirus: State-of-art and therapeutic perspectives*. Pharmacology & Therapeutics, 2011. **131**: p. 309-329.
14. Imamura, T., et al, *Oral valganciclovir treatment for congenital cytomegalovirus infection*. Pediatrics International, 2011. **53**(2): p. 249 - 252.
15. Liesbeth, R., et al, *Hearing status in children with congenital cytomegalovirus: Up-to-6-years audiological follow-up*. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology, 2011. **75**: p. 376-382.
16. Kashiwagi, Y., et al, *Efficacy of prolonged valganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection*. J Infect Chemother, 2011. **17**: p. 538-540.
17. Sharland, M., et al, *Hot Topics in Infection and Immunity in Children VII*, in *Adv Exp Med Biol*. 2011, Springer New York. p. 243 - 260.
18. Lombardi, G., et al, *Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up*. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2010. **23**(S3): p. 45 - 48.
19. Oliver, S., et al, *Neurodevelopmental Outcomes Following Ganciclovir Therapy in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infections Involving the Central Nervous System*. J Clin Virol., 2009. **46**(S4): p. S22 - S26.

20. Lombardi, G., et al, *Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2009. **28**: p. 1465–1470.
21. Marshall, B., et al, *Antivirals for Cytomegalovirus Infection in Neonates and Infants. Focus on Pharmacokinetics, Formulations, Dosing, and Adverse Events*. Pediatr Drugs, 2009. **11**(5): p. 309-321.
22. Marschall, M., et al, *Molecular Targets for Antiviral Therapy of Cytomegalovirus Infections*. Future Microbiology, 2009. **4**(6): p. 731 - 742.
23. James, S., et al, *Antiviral Therapy for Herpesvirus Central Nervous System Infections: Neonatal Herpes Simplex Virus Infection, Herpes Simplex Encephalitis, and Congenital Cytomegalovirus Infection*. Antiviral Res., 2009. **83**(3): p. 207 - 213.
24. Nassetta, L., et al, *Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2009. **63**: p. 862–867.
25. Andrei, G., et al, *Drug Targets in Cytomegalovirus Infection*. Infectious Disorders - Drug Targets, 2009. **9**(2): p. 201-222.
26. Bell, S., *Ganciclovir: Antiviral Therapy for Congenital Cytomegalovirus*. Neonatal Network, 2009. **28**(1): p. 41 - 46.
27. Basu, S., et al, *Fetal ascites owing to congenital cytomegalovirus: response to ganciclovir*. Annals of Tropical Paediatrics, 2008. **28**: p. 235–239.
28. Lackner, A., et al, *Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up*. The Journal of Laryngology & Otology, 2009. **123**: p. 391–396.
29. Kimberlin, D., et al, *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Oral Valganciclovir in the Treatment of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease*. The Journal of Infectious Diseases, 2008. **197**: p. 836–845.
30. Müller, A., et al, *Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant*. Journal of Perinatology, 2008. **28**: p. 74–76.
31. Mercorelli, B., et al, *Human cytomegalovirus DNA replication: antiviral targets and drugs*. Rev. Med. Virol., 2008. **18**: p. 177–210.
32. Jacquemard, F., et al, *Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection*. An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2007. **114**(9): p. 1113-1121.
33. Ornoy, A., *Fetal Effects of Primary and Non-primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Are we Close to Prevention?* Isr Med Assoc J., 2007. **9**(5): p. 398 - 401.
34. Michaelis, M., *Treatment of Congenital Cytomegalovirus: where are you now?* Expert Rev. Anti Infect. Ther., 2007. **5**(3): p. 1-8.
35. Galli, L., et al, *Valganciclovir for Congenital CMV Infection: A Pilot Study on Plasma Concentration in Newborns and Infants*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2007. **26**(5): p. 451 - 453.
36. Acosta, E., et al, *Ganciclovir Population Pharmacokinetics in Neonates Following Intravenous Administration of Ganciclovir and Oral Administration of a Liquid Valganciclovir Formulation*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2007. **81**(6): p. 867 - 872.
37. Adler, S., et al, *Recent Advances in the Prevention and Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infections*. Semin Perinatol., 2007. **31**(1): p. 10 - 18.
38. Smets, K., et al, *Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy*. Eur J Pediatr 2006. **165**: p. 885 - 890.

39. Biron, K., *Antiviral drugs for cytomegalovirus diseases*. Antiviral Research, 2006. **71**: p. 154 - 163.
40. Schulzke, S., et al, *Valganciclovir for treatment of congenital cytomegalovirus infection*. Eur J Pediatr, 2006. **165**: p. 575–576.
41. Jansen, M., et al, *Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir*. J. Perinat. Med., 2005. **33**: p. 364–366.
42. Tanaka-Kitajima, N., et al, *Ganciclovir Therapy for Congenital Cytomegalovirus Infection in Six Infants*. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2005. **24**(9): p. 782 - 785.
43. Griffiths, P., et al, *Cytomegalovirus*. Current Opinion in Infectious Diseases, 2005. **18**: p. 241 - 245.
44. Schleiss, M., *Antiviral Therapy of Congenital Cytomegalovirus Infection*. Semin Pediatr Infect Dis., 2005. **16**(1): p. 50 - 59.

VIII. Anexos

1. Resumo dos fármacos antivirais

Fármaco	Dose	Via de administração	Indicações	Efeitos secundários	Seguimento	Comentários
Ganciclovir	6mg/kg 12/12h durante 6 semanas	Endovenoso	Infecção congénita e atingimento do SNC ou com patologia órgão-específica com deterioração multissistémica ou risco de vida	Neutropenia (40%), trombocitopenia (20%), anemia (2%), nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, flebites, erupções cutâneas e diarreia	Hemograma semanal	Se neutrófilos < 500/mm ³ ou plaquetas < 25000/μl o tratamento deve ser suspenso (*)
Valganciclovir	16mg/kg de 12/12 horas no mínimo 6 semanas	Oral	Lactentes 6-12 meses, sintomáticos, com hipoacusia progressiva e diagnóstico retrospectivo, ou lactentes com menos de 12 meses de idade, assintomáticos, em que se detecte hipoacusia	Igual ao ganciclovir mas mais comum diarreia, náuseas, neutropenia e anemia	Hemograma semanal no 1º mês e quinzenal depois	Ingerir com as refeições
Foscarnet	Indução: 180mg/kg/dia tid, durante 2 a 3 semanas, e manutenção: 90-120 mg/kg/dia	Endovenoso	Sintomáticos com atingimento do SNC (principalmente se coriorretinite activa) se os antivirais anteriores não puderem ser usados	Toxicidade (nefrotoxicidade, desequilíbrios metabólicos), cefaleias, tremores, irritabilidade, convulsões e alucinações, febre, úlceras genitais, disúria, náuseas, vómitos, anemia, aumento das enzimas hepáticas e parestesias		Necessita de hidratação agressiva

Cidofovir	5mg/kg 1 vez por semana, durante 2 semanas, seguida de 5mg/kg em semanas alternadas.	Endovenoso		Nefrotoxicidade (50%), neutropenia (20%), acidose metabólica e hipotonia ocular		Necessita de pré e pós-hidratação salina e de probenecide oral. Não chega ao SNC
------------------	--	------------	--	---	--	---

(*) efectuar tratamento com factor estimulador do crescimento dos neutrófilos